



TITLE:

ダンピング症候群発生の体液性因子としてのVIP (Vasoactive Intestinal Polypeptide)

AUTHOR(S):

原田, 光

CITATION:

原田, 光. ダンピング症候群発生の体液性因子としてのVIP (Vasoactive Intestinal Polypeptide). 日本外科宝函 1986, 55(4): 519-532

ISSUE DATE:

1986-07-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208637>

RIGHT:

ダンピング症候群発生の体液性因子としての VIP (Vasoactive Intestinal Polypeptide)

原 田 光

〔原稿受付：昭和61年3月14日〕

The Role of VIP in the Experimental Dumping as an Humoral Factor

HIKARU HARADA

The Second Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine
(Director: Prof. Dr. KOICHI ISHIGAMI)

A) In the experimental dumping model dogs, the role of VIP (vasoactive intestinal polypeptide) as an humoral factor was investigated. The result obtained were as follows:

- (1) The cardiac output and mean arterial pressure were decreased and systemic vascular resistance was increased.
- (2) The increased rate of VIP level in the portal vein blood was higher than in the control dogs.
- (3) VIP level in the tissue extract from the duodenum was reduced.

B) VIP was continuously infused into the portal vein at the rate of 1 $\mu\text{g/kg/hr}$ or 4 $\mu\text{g/kg/hr}$. At the rate of 4 $\mu\text{g/kg/hr}$, a more increased cardiac output and decreased systemic vascular resistance were observed than at the rate of 1 $\mu\text{g/kg/hr}$.

The author proposes that VIP is one of the humoral factors in the occurrence of experimental dumping.

は じ め に

以前より、ダンピング症候群に関して、臨床的および実験的検討が行われてきた^{10,11,25,27,38,39)}。Johnson and Jesseph¹⁶⁾ が報告して以来、体液性因子の関与が考えられるようになり、セロトニンなどの関連^{7,17,20,42,43)} が

検討され、さらに迷走神経の関与^{12,40,44)} が検討されてきた。

近年、消化管ホルモンの関連が臨床的検討によって考えられるようになった^{3,4,13,21,22,23,26,30,37,41)}。

そこで著者は雑種成犬を用い、高張ブドウ糖液を十二指腸内に急速注入し、消化管ホルモンの一つである

Key words: Experimental dumping, VIP level in the portal vein blood, VIP level in the tissue extract from the duodenum, Cardiac output, Systemic vascular resistance.

索引語：実験ダイピング、門脈血中 VIP 濃度、十二指腸組織 VIP 含量、心拍出量、体血管抵抗。

Present address: The 2nd Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine, 1144 Kogushi, Ube 755, Japan.

VIP (vasoactive intestinal polypeptide) が実験ダンピングにおいて体液性因子の一つであるかどうかを検討した。

A) 実験方法および材料

I) 実験動物および麻酔方法

体重 8 kg~21 kg の雑種成犬の雌雄を用いてペントバルビタールナトリウム 25 mg/kg で静脈麻酔後、気管内挿管を行い、人工呼吸器による調節呼吸を行った。輸液量は生理食塩水を 10 ml/kg/時として、実験を行った。

図1に示すように、幽門輪より 5 cm の十二指腸を結紮したのち、同部より 5 cm 離れた十二指腸より単孔性のストマックチューブを 5 cm 挿入した。このチューブを通して 50%ブドウ糖 10 ml/kg を 1 分間に急速注入し、心電図(第 I 誘導)、大腿動脈圧、肺動脈圧、心拍出量、門脈圧、門脈血中 VIP 濃度などの変化を注入 5 分前、注入後 5 分、10 分、20 分、40 分に測定・記録した。コントロールとして、生理食塩水、蒸留水を各々同様に注入し、測定・記録した(各々 n=4)。

II) 全身循環動態測定

(1) 心電図(第 I 誘導)は図2に示すように日本光電社のポリグラフを用いて記録した。

(2) 動脈圧測定のために大腿動脈内にエラストマー V₂ を挿入した。

(3) 肺動脈圧および心拍出量を測定するために右内

頸静脈に小児用スワン・ガンツカテーテルを挿入した。

(4) 門脈圧を測定するために脾静脈より門脈内にカッタウンチューブを挿入し、その先端が門脈合流部より約 3 cm 肝門側に達するようにした。各々日本光電社のポリグラフを用いて図3、図4に示すように測定・記録した。

III) 門脈血中 VIP 濃度の測定

あらかじめ門脈内に挿入したカッタウンチューブを通して採血し、門脈血中 VIP 濃度をダイナボット社製 VIP キットによって測定した。

IV) 十二指腸組織内 VIP 含量と免疫組織学的検索

50%ブドウ糖 10 ml/kg を 1 分間に急速注入し、注入後 8 分にストマックチューブ先端付近の十二指腸壁を採取し、組織 VIP 含量の変化を検索した。同様に 50%ブドウ糖注入 35 分後の変化を検索した(各々 n=3)。そして同時に PAP 法にて組織片を染色した。VIP 組織含量の測定は、標本をすみやかに -80°C に保存後、図5に示すように処理し、上清を 10 倍希釈して、ダイナボット社の VIP キットによって測定した。

PAP 法は MILABICC-KIT vasoactive intestinal polypeptide (藤沢薬品工業)を用いて行った。

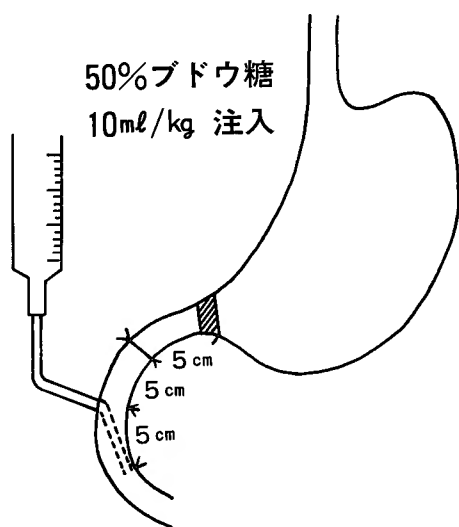


図1. 各種溶液注入部位

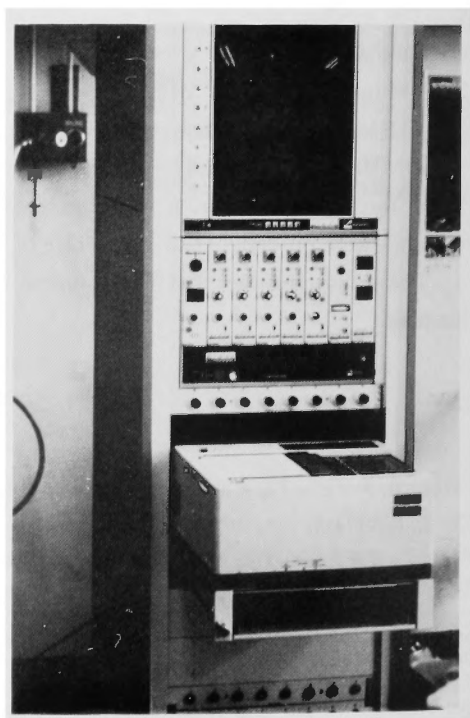


図2. ポリグラフの写真

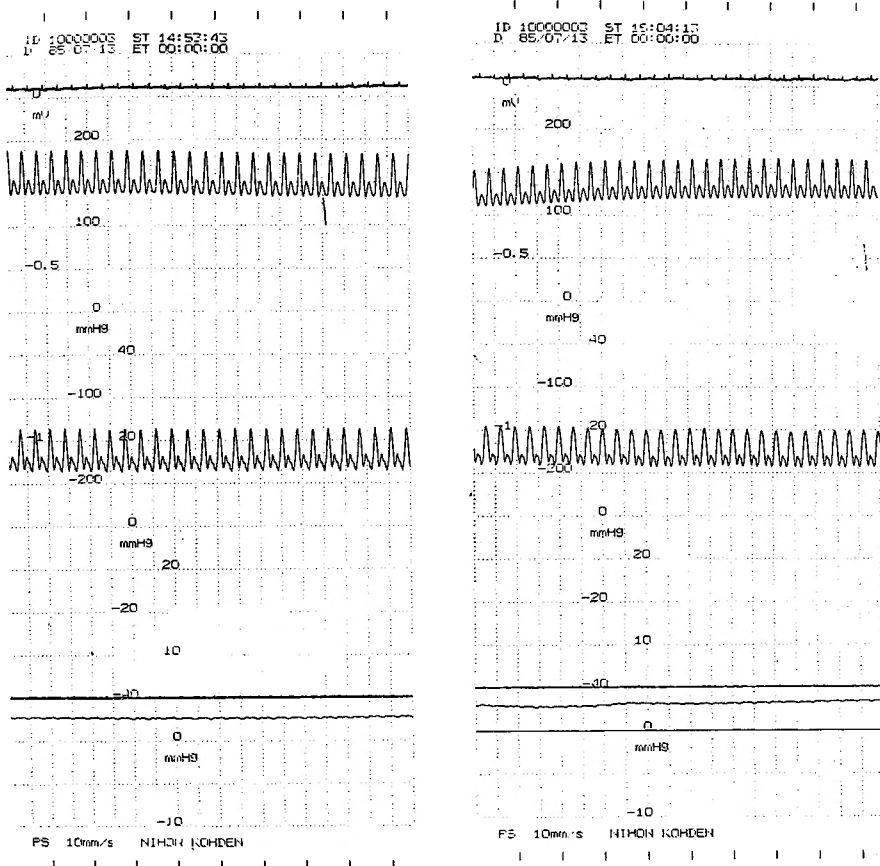


図3. 50%ブドウ糖注入前5分, 注入後5分

V) VIP の循環動態に及ぼす影響

門脈内に VIP (porcine, PENINSULA LABORATORIES, INC.) を $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ および $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 持続点滴静注し, 点滴前5分, 点滴開始後5分, 10分, 20分に, 図6に示すように心電図(第I誘導), 大腿動脈圧, 肺動脈圧, 心拍出量を測定・記録した. コント

ロールとして生理食塩水を $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 門脈内に持続点滴して同様に測定, 記録した (各々 $n=7$).

B) 実験成績

I) 50%ブドウ糖, 生理食塩水および蒸留水注入前後の全身循環動態の変化

(1) 脈拍数

表1. 平均動脈圧 (mmHg)

経過時間 (分)	50%ブドウ糖		生理食塩水		蒸留水	
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
前	133.3	13.67	120.4	12.35	118.4	10.91
5	119.6*	11.41	119.2	8.11	116.7	13.03
10	116.7*	10.29	119.2	8.55	117.1	12.04
20	111.7*	8.57	119.6	8.82	117.5	11.09
40	109.6*	7.32	115.4	6.71	118.0	10.87

*: $p < 0.05$ vs preinjection

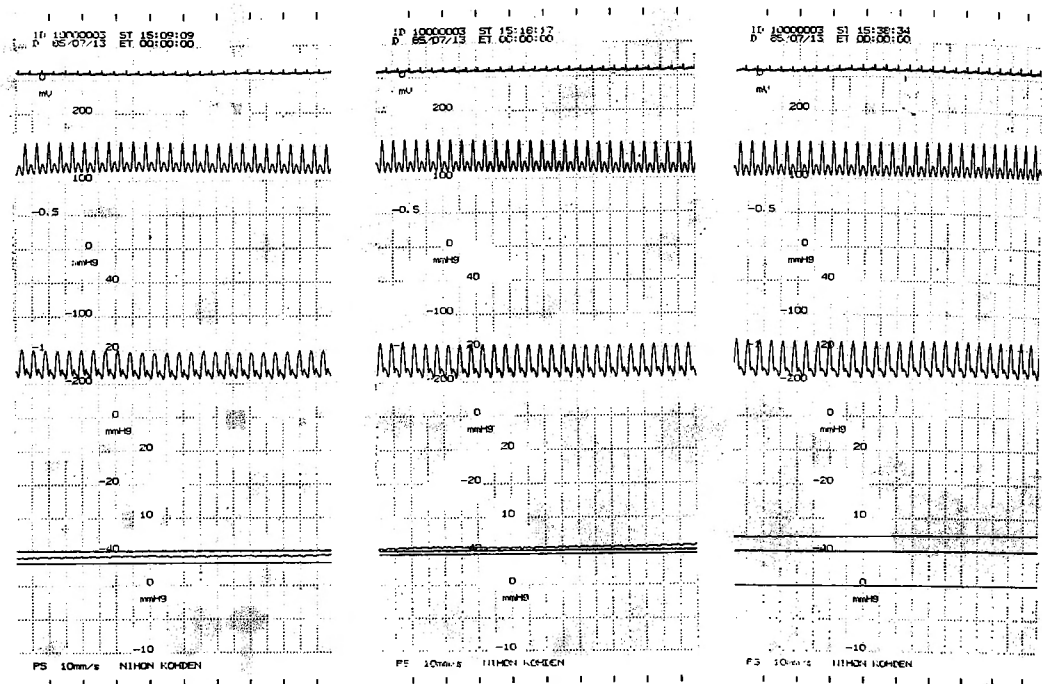


図4. 50%ブドウ糖注入後、10分、20分、40分

3 群間には差を認めなかった。

(2) 平均動脈圧

50%ブドウ糖注入群では表1に示すように5分後より低下が認められた。他群では変化を認めなかった。

(3) 平均肺動脈圧

3 群間には差を認めなかった。

(4) 心拍出量

50%ブドウ糖注入群では表2に示すように測定した最小値は前値(注入5分前の値)に比して著明に低下した ($p<0.01$)。他群では変化を認めなかった。

(5) 1回拍出量

表2. 心 拍 出 量 の 減 少 率 (%)

注 入 液	Mean	95%信頼区間
50%ブドウ糖	27	(17-36)
生理食塩水	1	(0-5)
蒸留水	4	(0-8)

* : $p<0.01$
(-) : NS ($p>0.01$)
減少率 : (前値 - 最小値) / 前値 $\times 100$

50%ブドウ糖注入群では表3に示すように著明に低下した ($p<0.01$)。他群では変化を認めなかった。

(6) 心係数

50%ブドウ糖注入群では表4に示すように著明に低下した ($p<0.01$)。他群では変化を認めなかった。

(7) 体血管抵抗

50%ブドウ糖注入群では表5に示すように増加傾向が認められた ($p<0.10$)。他群では変化を認めなかった。

(8) 門脈圧

3 群間で差を認めなかった。

表3. 1 回 拍 出 量 の 減 少 率 (%)

注 入 液	Mean	95%信頼区間
50%ブドウ糖	34	(26-42)
生理食塩水	2	(0-10)
蒸留水	5	(2-8)

* : $p<0.01$
(-) : NS ($p>0.01$)
減少率 : (前値 - 最小値) / 前値 $\times 100$

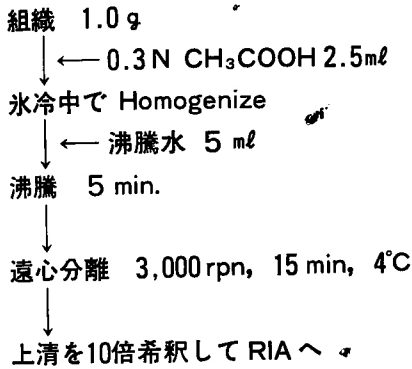


図5. 組織 VIP 抽出法

II) 50%ブドウ糖, 生理食塩水および蒸留水注入前後の門脈血中 VIP 濃度

表 6 に示すような変化を認めた。測定値の最高値と前値(注入 5 分前の値)を比較すると, 3 群間に各々差を認めたが ($p < 0.01$), 50%ブドウ糖注入群では表 7 に示すように他の 2 群に比して有意に上昇していた ($p < 0.05$).

III) 十二指腸組織 VIP 含量の変化と免疫組織学的検索

(1) 表 8 に示すように 8 分時での VIP 組織含量と 35 分時での VIP 組織含量において差を認め ($p < 0.05$), 35 分時の含量は前者よりも減少していた。

(2) 図 7, 図 8 に示すように 8 分時の組織標本と 35 分時のそれと比較すると, 前者には抗 VIP 血清と反応する神経細胞および神経線維がより多く存在する所見を認めた。

VI) VIP の全身循環動態に及ぼす影響

(1) 脈拍数

表 9 に示すように各群とも経時的な変化はなく, 各

表4. 心係数の減少率 (%)

注 入 液	Mean	95%信頼区間	
50%ブドウ糖	27	(17-37)	*] (-)
生理食塩水	2	(0-6)	
蒸留水	4	(0-8)	

* : $p < 0.01$

(-) : NS ($p > 0.01$)

減少率 : (前値 - 最小値) / 前値 $\times 100$

時間の値は各群の間にも差を認めなかった。

(2) 平均動脈圧

表10に示すように差を認めなかった。

(3) 平均肺動脈圧

表11に示すように差を認めなかった。

(4) 心拍出量

表 12 に示すようにコントロール群と 1 $\mu\text{g/kg}$ /時投与群の間には差を認めなかった。4 $\mu\text{g/kg}$ /時投与群ではコントロール群に比して心拍出量の増大傾向を認め ($p < 0.10$), かつ 1 $\mu\text{g/kg}$ /時投与群に比して心拍出量の著明な増大を認めた ($p < 0.05$).

(5) 1 回拍出量

表 13 に示すようにコントロール群と 1 $\mu\text{g/kg}$ /時投与群の間には差を認めなかった。4 $\mu\text{g/kg}$ /時投与群では, コントロール群 ($p < 0.05$) ならびに 1 $\mu\text{g/kg}$ /時投与群 ($p < 0.01$) より著明な増大を認めた。

(6) 心係数

表 14 に示すようにコントロール群と 1 $\mu\text{g/kg}$ /時投与群の間には差を認めなかった。4 $\mu\text{g/kg}$ /時投与群ではコントロール群および 1 $\mu\text{g/kg}$ /時投与群との間に各々差を認めた (各々 $p < 0.05$).

表5. 体 血 管 抵 抗 (dynes $\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$)

注 入 液	前 値		最 高 値		t	p
	Mean	SE	Mean	SE		
50%ブドウ糖	4810	495	5681	792	2.510	<0.10
生理食塩水	4754	435	4694	421	0.368	NS
蒸留水	4792	954	4723	830	0.336	NS

体血管抵抗 : 平均血圧/心拍出量 $\times 80$

NS : $p > 0.10$

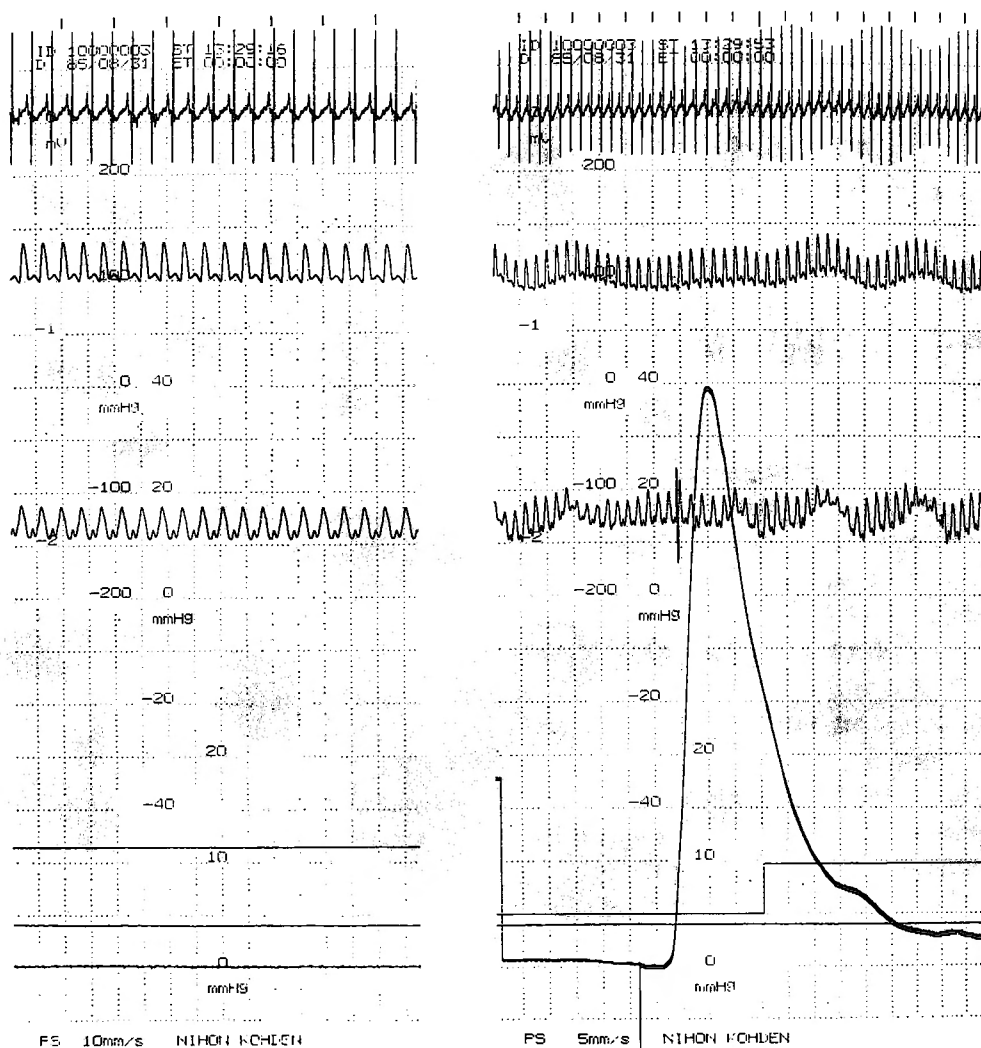


図6. VIP 投与時のポリグラフ

(7) 体血管抵抗

表15に示すようにコントロール群と $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 投与群の間には差を認めなかった。 $4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 投与群では $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 投与群に比して体血管抵抗の低下を認めた ($p<0.05$)。しかしコントロール群と比較すると差を認めなかった。

考 察

実験的にダンピング症候群を誘発する手段として、十二指腸または上部空腸内に高張ブドウ糖溶液を急速注入する方法が採用され、一般に実験ダンピングと呼

ばれている。

Berk ら²⁾ はイヌの上部空腸内に高張ブドウ糖液、生理食塩水、水道水などを急速注入し、高張ブドウ糖注入群により大きな循環動態の変化を観察している。著者も高張ブドウ糖液のコントロールとして、生理食塩水および蒸留水を選択した。

ダンピング症候群の発生機序が数々論じられてきたが、まだ十分に説明できない面が存在する。近年消化管ホルモンである neurotensin, substance P, vasoactive intestinal polypeptide (以下、VIP と略す), somatostatin, gastric inhibitory polypeptide などが臨

表6. 門脈血中 VIP 濃度 (pg/ml)

注入液	No.	経過時間 (分)				
		前	5	10	20	40
50%ブドウ糖	1	161	230	202	205	211
	2	43	88	95	78	95
	3	226	344	448	268	408
	4	181	350	350	380	376
生理食塩水	1	89	87	96	111	109
	2	112	151	150	156	147
	3	128	135	116	133	149
	4	89	130	114	105	111
蒸留水	1	176	171	205	186	174
	2	181	177	146	155	194
	3	148	207	189	186	204
	4	19	26	41	32	50

床的に検討され^{3,4,13,21,22,23,26,30,37,41)}, 特に早期ダンピング症候群の発生に関して neurotensine および VIP が脚光を浴びている. 著者は血管系に強力な作用をもつ^{31,32)} VIP について検討を加えた.

VIP 免疫活性の組織内分布については, 哺乳動物およびトリ類の消化管に広く分布し, ヒトおよびブタにおいては十二指腸および結腸に最も高値であると報告されている⁴⁷⁾. イヌにおいては十二指腸, 空腸および上行結腸に高度に認められると報告されている³³⁾. そこで著者は50%ブドウ糖液などの注入部位としては十二指腸を選択した.

著者の実験成績では, 50%ブドウ糖注入群における循環動態の変化の特徴は, 脈拍数は変化しないで平均動脈圧の低下, 心拍出量の減少, 1回拍出量の低下, 心係数の低下, 体血管抵抗の上昇などがみられた点であった. 脈拍数は変化しないで, 平均動脈圧の低下および心拍出量の減少がみられたことは, 諸家の報告^{2,28)}

表7. 門脈血中 VIP 濃度の上昇率 (%)

注入液	Mean	95%信頼区間
50%ブドウ糖	80	(42-150)-
生理食塩水	29	(15-47)-
蒸留水	16	(6-45)-

*: $p < 0.05$

(-)・NS ($p > 0.05$)

上昇率: (最高値 - 前値)/前値 $\times 100$

表8. 十二指腸組織 VIP 含量

(Ng/g·wet·wt)

	50%ブドウ糖	
	8分	35分
Mean	255	157.7
SE	17.6	16.7

*: $p < 0.05$

と一致する. Berk²⁾ ならびに奥村²⁸⁾ らは, 上腸間膜動脈血流量の増大および頸動脈血流量, 大腿動脈血流量, 腎動脈血流量などの減少がみられることを報告している. Casternfors は腸間膜動脈血流量が増大したため, 血流の再分配が起こるためにみられる現象だと説明している. 血流量の低下は平均動脈圧の低下, 体血管抵抗の上昇, さらに心拍出量の減少をきたすことによっても説明できる.

Berk²⁾ らは小腸の動静脈吻合が開放することを指摘し, 教室の若林⁴⁵⁾ はイヌで腸間膜静脈が怒張することを, さらに田辺⁴⁰⁾ はラットの腸壁で血流がうっ滞し, 動静脈吻合が開放することを報告した.

門脈圧に関しては有意に上昇するとする報告²⁹⁾ と有

表9. 脈 拍 数

経過時間 (分)	生理食塩水		1		4	
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
前	156.6	9.62	155.6	9.44	140.9	5.24
5	156.9	8.96	154.7	9.51	141.7	5.10
10	156.0	8.85	151.6	8.97	141.4	4.69
20	154.9	9.03	152.7	8.85	142.3	5.55

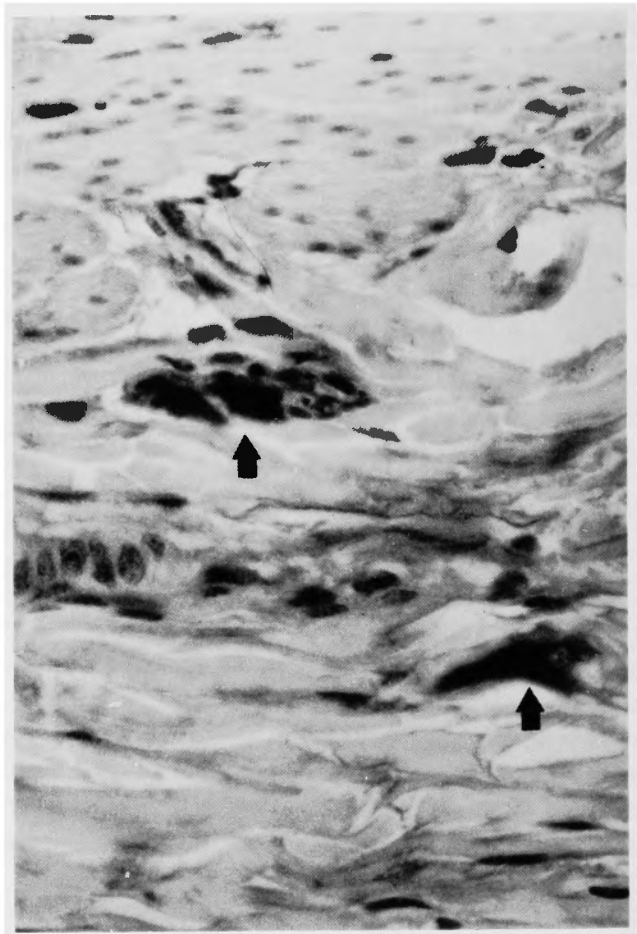


図7. 50%ブドウ糖注入後8分時に PAP 法で染色した組織標本

意な差を認めないとする報告²⁴⁾がみられる。著者の実験では有意な差を認めなかった。これは門脈圧の上昇が、上腸間膜動脈血流量の変化および小腸での動静脈吻合の開放、腸壁の緊張、腸管運動の亢進などの程度によって異なるためであると考えられた。

生理食塩水および蒸留水注入群では脈拍数、平均動脈圧、心拍出量、体血管抵抗などに変化を認めず、実験ダンピングに対してのコントロールになりうると考えた。

VIP の末梢血中への放出刺激としては、十二指腸内

表10. 平均動脈圧 (mmHg)						
経過時間 (分)	生理食塩水		1		4	
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
前	113.6	8.95	107.4	8.30	104.3	6.01
5	111.9	8.96	109.8	8.52	102.6	6.03
10	110.7	9.94	109.1	8.44	105.2	6.74
20	109.5	9.94	110.5	7.99	101.9	6.28



図8. 50%ブドウ糖注入後35分時に PAP 法で染色した組織標本

への塩酸、脂肪、エタノールなどの注入が報告されている^{5,36)}。著者の実験では50%ブドウ糖液、生理食塩水、蒸留水のいずれを急速注入しても門脈血中 VIP 濃度の上昇を認めた。しかし50%ブドウ糖注入群では他の2群と比較して、前値（注入5分前の値）より最高値

までの上昇率において著明な差を認めた。このことはVIP が実験ダンピングにおける体液性因子の1つである可能性を示唆していると推測した。

次に50%ブドウ糖注入後8分および35分ではほぼ同じ部位における組織 VIP 含量を比較すると、後者は前

表11. 平均肺動脈圧 (mmHg)

経過時間 (分)	生理食塩水		1		4	
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
前	18.67	0.735	14.94	2.287	16.47	2.296
5	17.71	0.598	14.39	1.784	17.30	2.565
10	18.09	0.785	13.90	1.784	16.93	2.508
20	18.14	0.934	13.86	1.826	17.43	3.181

表12. 心 拍 出 量 (l/min)

経過時間 (分)	生 理 生 食 水		1		4	
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
前	1.91	0.271	1.64	0.227	2.20	0.223
5	1.84	0.262	1.63	0.205	2.44	0.200
10	1.96	0.289	1.68	0.212	2.60	0.224
20	1.94	0.305	1.74	0.215	2.60	0.257
前 値	各群の間には差はない					
5 分値	生理食塩水：4		p<0.10			
	1：4		p<0.05			
10分値	生理食塩水：4		p<0.10			
	1：4		p<0.05			
20分値	生理食塩水：4		p<0.10			
	1：4		p<0.05			

者よりも減少していた。この間に門脈血中 VIP 濃度の上昇を認めたので、十二指腸壁内より VIP が放出されていると推測した。

50%ブドウ糖注入8分後および35分後に採取した標本を PAP 法で染色して比較すると、前者には抗 VIP 血清と反応する神経細胞および神経線維が多く認められるという所見も存在していた。しかし Costa and Furness⁶⁾ はブタ小腸壁内 Auerbach 神経叢においては、抗 VIP 血清と反応する神経細胞はまったく存在しない部分と1個、2個、3個、4個あるいは6個反応する神経細胞が存在する部分とがあり、抗 VIP 血清と反応する神経細胞の分布が一樣でないことを報

告しており、岩永ら¹⁵⁾は PAP 法における免疫活性の強さは抗血清の希釈倍率によって異なり、抗原量によらないと報告している。著者の免疫組織学的検索では抗 VIP 血清と反応する神経細胞および神経線維の量に関しては明白な結論をうることはできないと考えた。

実験ダンピングにおいて門脈血中 VIP 濃度は上昇し、十二指腸壁内 VIP 含量が減少することを認めた。これは教室先人の実験ダンピングにおけるセロトニンの変化⁸⁾と一致する。

戸部ら⁴²⁾はラットにおいて迷走神経は高張ブドウ糖負荷によるセロトニン放出に重要な役割を果たすことを証明し、Guzman ら⁹⁾ はイヌにおいて迷走神経を刺

表13. 1 回 拍 出 量 (ml/回)

経過時間 (分)	生 理 食 塩 水		1		4	
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
前	12.59	2.004	10.70	1.456	15.56	1.462
5	12.11	2.017	10.74	1.478	17.27	1.385
10	12.94	2.135	11.26	1.507	18.36	1.415
20	12.86	2.139	11.46	1.616	18.26	1.680
前 値	各群の間には差はない					
5 分値	生理食塩水：4		p<0.05			
	1：4		p<0.01			
10分値	生理食塩水：4		p<0.05			
	1：4		p<0.01			
20分値	生理食塩水：4		p<0.05			
	1：4		p<0.01			

表14. 心 係 数 ($l/min/m^2$)

経過時間 (分)	生理食塩水		1		4	
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
前	3.84	0.453	3.64	0.520	4.66	0.581
5	3.69	0.454	3.60	0.457	5.14	0.543
10	3.93	0.497	3.71	0.473	5.47	0.583
20	3.91	0.523	3.76	0.463	5.51	0.622
前 値	各群の間に差はない					
5 分値	生理食塩水 : 4		p < 0.10			
	1 : 4		p < 0.05			
10分値	生理食塩水 : 4		p < 0.05			
	1 : 4		p < 0.05			
20分値	生理食塩水 : 4		p < 0.05			
	1 : 4		p < 0.05			

激することによって門脈血中 VIP 濃度が上昇することを報告している。これらの成績は実験ダンピングにおける迷走神経の重要性を指摘していると考えられる。

さらに Kirkegaard らの記載では¹⁸⁾ enterochromaffine cells より放出されたセロトニンが腸壁神経叢内の VIP 放出を刺激することを報告している。またラットではセロトニンを静注すると、VIP の放出が促進されることが報告され¹⁾、セロトニンそのものが VIP 放出を促進すると考えられている³⁴⁾。

実験ダンピングにおいて VIP は体液性因子の1つである可能性を証明したので、次に門脈内に VIP を投与して循環動態の変化を検討した。

イヌの結腸筋層における VIP 免疫活性の濃度は粘膜抽出物のその約6~7倍であり、かつ筋層の VIP 免疫活性物質はブタ VIP に一致する単一成分からなると報告されている⁴⁶⁾。そこで血管系に著明に作用する28アミノ残基であるブタ VIP を投与した。

VIP は肝臓で不活性化され、半減期は1~2分といわれている³⁵⁾。著者の実験でも VIP を $1 \mu g/kg$ /時 持続点滴すると、全身循環動態にはなんらの変化をも認めなかった。しかし $4 \mu g/kg$ /時 を持続点滴すると、脈拍数、平均動脈圧に変化を認めないで、心拍出量の増大および体血管抵抗の減少を認めた。北村ら¹⁹⁾によれば麻酔下のイヌの門脈内に $2.23 \mu g/kg$ を投与して

表15. 体 血 管 抵 抗 ($dynes \cdot sec \cdot cm^{-5}$)

経過時間 (分)	生理食塩水		1		4	
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
前	5356	815	5463	1094	3965	348
5	5452	799	6022	1003	3459	256
10	5070	738	5779	963	3343	271
20	5076	766	5777	973	3293	315
前 値	各群の間に差はない					
5 分値	生理食塩水 : 4		p < 0.10			
	1 : 4		p < 0.05			
10分側	生理食塩水 : 4		NS ($p > 0.10$)			
	1 : 4		p < 0.05			
20分値	生理食塩水 : 4		NS ($p > 0.10$)			
	1 : 4		p < 0.05			

も血圧に変化を認めず、そして左室内投与よりも右室内投与によってより血圧の低下を認め、VIP は肝臓で不活性化され、肺臓で活性化されると報告した。伊藤ら¹⁴⁾によれば、血圧に変化をおよぼさない程度のVIPの投与は心収縮力の増強をもたらすと報告している。4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 投与群では脈拍数、平均動脈圧に変化なく、体血管抵抗の減少および心拍量の増大を認めたので、上記の報告と一致する成績であると考えられた。VIP が肝臓で不活性化され、肺臓で活性化されると同時に、半減期が1~2分であることなどより、心臓に作用があらわれたことは興味深い現象だと思われる。

VIP は血管拡張作用が強いと報告されており、著者の実験でも1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 投与群よりも4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 投与群においてより著明な体血管抵抗の減少を認めた。しかしコントロール群との間に差を認めなかった。これはVIPの作用には臓器特異性があること¹⁴⁾によるのかもしれない。

従来体液性因子はダンピングを発生させる因子の一つであると考えられている。4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 投与のさいの門脈血中VIP濃度の変化は不明で、しかも頸動脈血流量、上腸間膜動脈血流量、大腿動脈血流量などの測定をしていないが、実験ダンピングでは心拍出量の減少、体血管抵抗の増大を認めたのに対して、VIP 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与では、逆に心拍出量の増大および体血管抵抗の減少を認めた。この点に関してVIPは心拍出量および体血管抵抗に関しては、実験ダンピングにおいて、それらの変化を和らげる可能性があるためであると推測した。しかしVIPが小腸壁などにどのように作用するかなどを検討していないので、今後さらに研究が必要であると考えられる。

ま と め

50%ブドウ糖液、生理食塩水および蒸留水を麻酔下のイヌの十二指腸に急速注入し、門脈血中VIP濃度および循環動態の変動について、45分間検討を行った結果、次のような成績を得た。

1) 50%ブドウ糖注入群では脈拍数は変化しないで、平均動脈圧の低下、心拍出量の減少、体血管抵抗の増大などを認めた。

2) 生理食塩水注入群および蒸留水注入群では循環動態になんら変化をも認めることはできなかった。

3) 50%ブドウ糖注入群、生理食塩水注入群および蒸留水注入群では、いずれも門脈血中VIP濃度の上昇を認めたが、50%ブドウ糖注入群は他の2群に比し

て、前値(注入5分前の値)より測定の際の最高値への上昇率において著明な差を認めた。

4) 50%ブドウ糖注入後8分および35分時の十二指腸組織VIP含量の間に差を認め、かつ後者は前者より減少していた。

5) 50%ブドウ糖注入後8分および35分時の十二指腸壁をPAP法で染色すると、前者により多く抗VIP血清と反応する神経細胞および神経線維が存在する所見を認めた。

次に、門脈内にVIPを持続点滴して、25分間循環動態の変化の検討を行った結果、次のような成績を得た。

1) 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 投与群では脈拍数、平均動脈圧、心拍出量、体血管抵抗、平均肺動脈圧などに変化を認めなかった。

2) 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 投与では1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 投与群に比して、心拍出量の増大および体血管抵抗の減少を認めた。脈拍数、平均動脈圧、平均肺動脈圧などには変化を認めなかった。

以上より、実験ダンピングでは門脈血中VIP濃度が上昇し、十二指腸組織VIP含量が減少することを認め、一方門脈内にVIPの4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 持続点滴を行うと、心拍出量および体血管抵抗に関しては、実験ダンピングにおける変化とは逆に、心拍出量が増大し体血管抵抗が減少することを認めた。いずれにせよVIPは実験ダンピング発現の体液性因子の1つであると考えられる。

稿を終るに臨み御指導、御校閲を賜った石上浩一教授に深甚なる謝意を表するとともに、今回の実験に御協力をいただいた丹黒章先生はじめ教室諸兄の皆様に深く感謝いたします。

本論文の要旨は第28回日本消化器外科学会総会(1986年2月、米子)において発表した。

参 考 文 献

- 1) Akira S, Yuzuru K, Norio M, et al: Stimulation by vasoactive intestinal polypeptide release into rat hypophyseal portal blood. *Endocrinol* **111**: 338-340, 1982.
- 2) Berk JL, Pecic I, Shields E, et al: The role of multiple arteriovenous anastomoses in the pathogenesis of the dumping syndrome. *Surg Gynec Obst* **119**: 817-822, 1964.
- 3) Blackburn AM, Christofides ND, Ghatei MA, et al: Elevation of plasma neurotensin in the dumping syndrome. *Clin Sci* **59**: 237-243, 1980.
- 4) Bloom SR and Royston CMS: Enteroglucagon release in the dumping syndrome. *Lancet*: 789-

- 791, 1972.
- 5) Chayvialle JA, Miyata M, Rayford PL, et al : Effect of test meal, intragastric nutrients, and intraduodenal bile on plasma concentrations of immunoreactive somatostatin and vasoactive intestinal peptide in dogs. *Gastroenterology* **79** : 844-852, 1980.
- 6) Costa M and Furness JB : The origins, pathways and terminations of neurons with VIP-like immunoreactivity in the guinea-pig small intestine. *Neuroscience* **8** : 665-676, 1983.
- 7) Drapanas T, McDonald JC, Stewart J : Serotonin release following instillation of hypertonic glucose into the proximal intestine. *Ann Surg* **156** : 528-549, 1962.
- 8) 測本 悍 : ダンピング症候群と迷走神経. *医療* **38** : 644-648, 1984.
- 9) Guzman S, Chayvialle, Banks WA, et al : Effect of vagal stimulation on pancreatic secretion and on blood levels of gastrin, cholecystokinin, secretin, vasoactive intestinal peptide, and somatostatin. *Surgery* **86** : 329-336, 1979.
- 10) 池内準次, 秋元 博, 青木照明, 他 : 術後の愁訴および障害—ダンピング症候群—. *臨床外科* **36** : 1709-1714, 1981.
- 11) 石上浩一 : ダンピングと輸入脚症候群とその対策. *外科治療* **24** : 649-665, 1971.
- 12) 石上浩一, 測本 悍 : 迷切とダンピング症候群. *胃迷切の臨床*. 金原出版, 283-300, 1977.
- 13) Ito S, Iwasaki Y, Momotsu T, et al : Neurotensin and substance P and dumping syndrome. *Tohoku J Exp Med* **135** : 11-21, 1981.
- 14) 伊藤 漸 : 血管, 消化管の平滑筋への作用. *消化管ホルモンの進歩 4*, VIP, 中外医学社, 東京, 60-68, 1981.
- 15) 岩永敏彦, 藤井繁樹 : VIP ユーロンと VIP 免疫活性細胞. *消化管ホルモンの進歩 4*, VIP, 中外医学社, 東京, 17-32, 1981.
- 16) Johnson LP and Jesseph JE : Evidence for a humoral etiology of the dumping syndrome. *Surg Forum* **12** : 316-317, 1961.
- 17) 木村忠司, 戸部隆吉 : 胃切除術後のダンピング症候群. *外科治療* **14** : 204-210, 1967.
- 18) Kirkegard P, Lundberg JM, Poulsen SS, et al : Vasoactive intestinal polypeptidergic nerves and Brunner's gland secretion in the rat. *Gastroenterology* **81** : 872-878, 1981.
- 19) Kitamura S, Yoshida T, Said SI : Vasoactive intestinal polypeptide : Inactivation in liver and potentiation in lung of anesthetized dogs. *Proc Soc Exp Biol Med* **148** : 25-29, 1975.
- 20) 小西富夫 : ダンピング症候群の病態生理に関する実験的研究—とくに体液因子を中心に—. *日外会誌* **77** : 909-926, 1976.
- 21) Long RG, Adrian TE, Blcom SR : Somatostatin and the dumping syndrome. *Br Med J* **290** : 886-888, 1985.
- 22) Matsubara Y, Ito S, Tsutsui M, et al : Relation of plasma neurotensin responses with different gastric operations after 50 g OGTT. *Horm Metab Res* **13** : 62-63, 1981.
- 23) Miederer SE : Der operierte Magen und seine internistischen Probleme. *Rontgen-BI* **30** : 347-351, 1977.
- 24) 宮田道夫 : 上部腸管内各種溶液注入による血中セロトニンおよび腹部血行動態の変動—実験的研究—. *日外会誌* **73** : 1656-1670, 1972.
- 25) 武藤輝一 : ダンピング症候群について. *外科* **31** : 927-933, 1969.
- 26) 武藤輝一 : ダンピング症候群. 一般外科 術前・術中・術後管理. ヘルス出版社 : 1016-1020, 1983.
- 27) 村上忠重, 鈴木快輔, 松石正治, 他 : ダンピング症候群. *臨床と研究* **43** : 1766-1773, 1965.
- 28) 奥村泰之 : 上部空腸内高張液注入時における循環動態および血中活性アミンの変動に関する実験的研究—特に犬における各種迷走神経切断術の影響について—. *日外会誌* **77** : 1554-1565, 1976.
- 29) 林 輝義 : 早期ダンピング症候群と迷走神経切断に関する実験的研究—特に門脈領域の循環動態の変化と脾外分泌について—. *長崎医学誌* **47** : 57-86, 1972.
- 30) Sagor GR, Bryant MG, Ghatei MA, et al : Release of vasoactive intestinal peptide in the dumping syndrome. *Br Med J* **282** : 507-510, 1981.
- 31) Said SI, Boshier LP, Spath JA, et al : Positive inotropic action of newly isolated vasoactive intestinal polypeptide (VIP). *Clin Res* **20** : 29, 1972.
- 32) Said SI and Mutt V : Potent peripheral and splanchnic vasodilator peptide from normal gut. *Nature* **225** : 863-864, 1970.
- 33) Said SI and Rosenberg RN : Vasoactive intestinal polypeptide : Abundant immunoreactivity in neural cell lines and normal neurons tissue. *Science* **192** : 907-908, 1976.
- 34) Said SI : Vasoactive intestinal polypeptide (VIP): current status. *Peptides* **5** : 143-150, 1984.
- 35) Said SI : VIP overview. *Gut Hormones* edited by Bloom SR, Polk JM, Churchill Livingstone, London, 379-395, 1981.
- 36) Schaffalitzky OB, Fahrenkug J, Holst JJ, et al : Release of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) by intraduodenal stimuli. *Scand J Gastroent* **12** : 793-799, 1977.
- 37) Sirinek KR, O'Dorisio TM, Howe B, et al : Neurotensin, vasoactive intestinal peptide, and Roux-en Y gastrojejunostomy. Their role in the dumping syndrome. *Arch Surg* **120** : 605-609, 1985.
- 38) 鈴木快輔, 松石正治, 大関武彦, 他 : ダンピング症候群. *手術* **23** : 1391-1397, 1969.

- 39) 鈴木快輔, 成原健太郎, 加沢昌洋, 他: ダンピング症候群の病態とその治療. 外科治療 **42**: 203-210, 1980.
- 40) Tanabe S: An experimental study of the role of the vagus nerve in the pathogenesis of the dumping syndrome—hemodynamic aspects in the microcirculation of the intestine—. Arch Jpn Chir **47**: 280-301, 1978.
- 41) Thomford NR, Sirinek KR, Crockett SE, et al: Gastric inhibitory polypeptide response to oral glucose after vagotomy and pyloroplasty. Arch Surg **109**: 177-182, 1974.
- 42) Tobe T, Kimura C, Fujiwara M: Role of 5-hydroxytryptamine in the dumping syndrome after gastrectomy: histochemical study. Ann Surg **165**: 382-387, 1967.
- 43) Toshimitsu M: Studies on the relationship between the qualities of substitute stomachs and the occurrence of the dumping syndrome after total gastrectomy. Arch Jpn Chir **44**: 281-312, 1975.
- 44) 若林信生: 迷走神経部分的保存胃全摘術に関する研究. 日外宝 **42**: 211-228, 1973.
- 45) 若林信生, 石上浩一: 迷走神経とダンピング症候群. 手術 **28**: 18-23, 1974.
- 46) 矢内原千鶴子, 大軽端彦, 佐藤晴子, 他: 免疫活性 VIP の局および分布. 消化管ホルモンの進歩 4, VIP, 中外医学社, 東京, 33-44, 1981.
- 47) 矢内原昇: VIP. 医学のあゆみ **103**: 299-305, 1977.